

A-D

09 / 7 4 4 5 7 4

ST/DE 99 / 01430

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DE 99 / 1496



REC'D 23 AUG 1999

WIPO

POT

EJHV

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Bescheinigung

Die Jenapharm GmbH & Co KG in Jena/Deutschland hat eine Patentanmeldung
unter der Bezeichnung

"Verwendung von biogenen Estrogenen zur Hormon-
substitutionstherapie"

am 28. Juli 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprüng-
lichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol
A 61 K 31/565 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

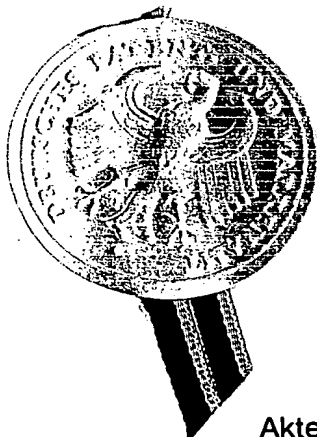
München, den 22. Juni 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Ebert



Aktenzeichen: 198 34 931.9

WABLAT · LANGE · KARTHAUS

ANWALTSSOZIELTÄT

Anwaltssozietät Wablat · Lange · Karthaus · Potsdamer Chaussee 48 · D-14129 Berlin

Jenapharm GmbH & Co. KG

Otto-Schott-Straße 15

07745 Jena

Dr. Dr. Wolfgang Wablat · · · · · Potsdamer Chaussee 48
Dr. iur. Dr. jur. Dipl.-Chem. · · · · · D-14129 Berlin
Patentanwalt · · · · · Telefon (030) 803 894-0
European Patent Attorney · · · · · Telefax (030) 80 40 22 06
European Trademark Attorney · · · · · 80 40 22 08

Geert Hauck
Patentanwalt



Dr. jur. Otto Lange
Rechtsanwalt

Luisenplatz 1
D-65185 Wiesbaden
Telefon (06 11) 3 91 65/66
Telefax (06 11) 30 90 05

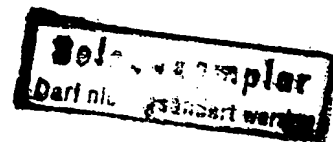
Peter Karthaus
Rechtsanwalt und Notar

Dr. jur. Dieter v. Paczynski
Rechtsanwalt

zugelassen in Wiesbaden

Ref.-No. **Je -14 890**

Berlin, **28.07.1998**



"Verwendung von biogenen Estrogenen zur Hormonsubstitutionstherapie"

B 28.07.99

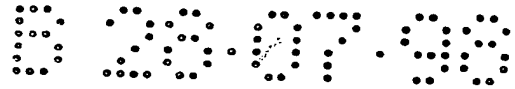
Beschreibung

8. ... mpler
Darf nicht geändert werden

5 Die Erfindung betrifft die Verwendung von biogenen Estrogensulfamaten zur oralen, diskontinuierlichen Applikation zur Hormonsubstitutionstherapie (HRT).

10 Estrogene werden überwiegend von Graafschen Follikeln und dem Gelbkörpern im Ovar gebildet. Daneben sind viele Organe und Gewebe in der Lage, Estrogene zu generieren, zum Beispiel aus Androstendion und Dehydroepiandrosteron, die von der Nebenniere des Menschen in beträchtlicher Menge sezerniert werden. An der entsprechenden Umwandlung sind unter Umständen mehrere Enzyme und am Ende der Kette
15 schließlich die Aromatase beteiligt. Ein anderer Weg der Entstehung von Estrogenen im Gewebe ist die hydrolytische Spaltung von Konjugaten der natürlichen Estrogene, in erster Linie der des Estronsulfates. Es ist davon auszugehen, daß im Gewebe entstehende Estrogene lokal eine wichtige Rolle in physiologischen und pathologischen Prozessen spielen. Allerdings sind sie nicht in der Lage, das
20 Estrogendefizit im Gesamtorganismus zu verhindern, das mit dem Erlöschen der Ovarialfunktion um das 50. Lebensjahr eintritt.

25 Estrogene spielen in der hormonalen Kontrazeption und in der klimakterischen Hormon-Replacement-Therapie (HRT) sowie bei der Behandlung gynäkologischer (z. B. Mammacarcinom) und andrologischer (z. B. Prostatacarcinom) Krankheitsbilder eine wesentliche Rolle. Im Falle der Kontrazeption werden Estrogene einmal dazu benötigt, um Follikelreifung und Ovulation sicher zu unterdrücken, andererseits substituieren sie dann die weitgehend unterdrückte endogene, ovarielle Sekretion von Estradiol. Diese Substitution ist wesentlich für die Erhaltung eines
30 artifiziellen Menstruationszyklus und anderer Funktionen
35



der Sexualorgane, die mit einem Gestagen allein nicht befriedigend gelingt. Daneben haben endogene und exogene Estrogene wichtige zentralnervöse und metabolische Funktionen im weiblichen Organismus. Normale Estrogenspiegel tragen zum Wohlbefinden entscheidend bei. Ihre Anwesenheit wirkt dem Entstehen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen über verschiedene Mechanismen entgegen: Erzeugung von "günstigen" Lipoproteinmustern im Blut, Hemmung der Lipideinlagerung in der Gefäßwand, Senkung des Blutdrucks durch günstige Beeinflussung des Gefäßtonus, Reduktion des Perfusionswiderstandes in wichtigen Gefäßgebieten, Dämpfung kontraktiler Reize am Gefäßmuskel. Unter der Wirkung von Estrogenen setzen die Gefäßinnenwände Faktoren frei, die der Entstehung von Blutgerinnseln entgegenwirken. Estrogene sind bei der Frau zur Erhaltung der Knochenstruktur unerlässlich. Ihr Verlust kann die Entwicklung eines Knochenabbaus (Osteoporose) bewirken. Die letztgenannten "zentralnervösen" und "metabolischen" Effekte der Estrogene sind wesentlicher Gesichtspunkt der HRT.

Bei allen positiven Aspekten der Estrogentherapie gibt es ungelöste Probleme, welche die therapeutische Anwendung von Estrogenen einschränken oder unerwünschte Wirkungen beinhalten, diese werden im Hinblick auf den Gegenstand der Erfindung in den folgenden Kapiteln erörtert.

Natürliche Estrogene (Estradiol, Estron, Estronsulfat, Ester von Estradiol, Estriol) werden bei oraler Anwendung nur zum geringsten Teil bioverfügbar. Dieser Anteil ist individuell so variabel, daß generelle Dosisempfehlungen nicht möglich sind. Die Estrogendosis in der HRT muß sehr oft individuell angepaßt werden. Problematisch ist auch die rasche Eliminierung der Substanzen aus dem Blut.

Selbst bei täglicher Einnahme eines oralen Präparates werden der Wirkstoff und seine relevanten Metabolite zwi-

B 28.07.99

schen zwei Einnahmen so weitgehend eliminiert, daß nicht davon ausgegangen werden kann, daß dies nicht zu einer Störung der estrogenen Wirkung führt. In Untersuchungen von Kuhnz et al. (Kuhnz W, Gansau C, Mahler M:

5 "Pharmacokinetics of Estradiol, Free and Total Estrone, in Young Women Following Single Intravenous and Oral Administration of 17 β -Estradiol", *Arzneim. -Forsch./Drug Res.* **43** (2), 9, 966 - 973 (1993)) wurde gefunden, daß die
10 Estradiol- und Estronwerte 24 Stunden nach Applikation unterschiedlicher Dosen von Estradiol (2, 4 und 8 mg als Einmalapplikation) auf weniger als 50% der maximalen Spiegel gefallen waren. Diese Beobachtung zeigt, daß Dosiserhöhung keineswegs in der Lage ist, das Problem der starken Schwankungen der Hormonspiegel im 24-
15 Stundenrhythmus bei täglicher Einnahme zu beheben. Die Relevanz dieser Annahme kann auch durch andere Beobachtungen gestützt werden. Estriol war bei postmenopausalen Frauen auch bei sehr hohen oralen Dosierungen nicht osteoprotektiv wirksam (Lindsay R, Hart D M, Maclean A,
20 Garwood J, Clark A C, Kraszewski A: "Bone loss during estriol therapy in postmenopausal women" *Maturitas* Jun 1 (4), 279 - 285 (1979)). Es hat bei der Frau eine besonders kurze Halbwertszeit von circa 1,5-5,3 Stunden (Heithecker R, Aedo A R, Landgren B M, Cekan S Z: "Plasma
25 Estriol Levels after Intramuscular Injection of Estriol and Two of Its Esters" *Horm. Res.* **35**, 234 - 238 (1991)). Es wurde nachgewiesen, daß dieses Estrogen nach Ovariectomie im Knochen protektiv wirkt, wenn gleichmäßige Wirkstoffspiegel im Blut aufrecht erhalten werden (Elger W,
30 Schneider B, Oettel M, Ernst M, Hübler D, Dittgen M: "Verwendung von Oestriol zur Behandlung von klimakterischer Osteoporose" Patent DE-A 42 09 295).

35 In den letzten Jahren wurden transdermale Therapieverfahren entwickelt. Diese reduzieren die Fluktuation der Estrogenspiegel im Blut, können diese aber nicht ganz

B 28.07.99

vermeiden. Der wesentliche Nachteil dieser Applikations-
technologie liegt vermutlich in der komplizierteren An-
wendung im Vergleich zur einfachen oralen Applikation.
Orale Präparate beherrschen trotz ihrer diskutierten
Nachteile den HRT-Markt nach wie vor. Transdermale Anwen-
dungsformen werden zudem im Mittel von ihren Anwenderin-
nen früher aufgegeben als das für orale Präparate der
Fall ist.

10 Diese werden von der medizinischen Wissenschaft mit Hin-
weis auf ihre metabolischen Effekte für das Anwendungsge-
biet HRT abgelehnt. Das Wichtigste synthetisch abgewan-
delte estrogene Steroid ist das Ethinylestradiol (EE).
Dieses Estrogen ist beherrschend in der oralen hormonalen
15 Kontrazeption. Neben EE wird in wenigen Produkten das
Mestranol eingesetzt, das ein "Prodrug" ist und im Orga-
nismus zu EE verstoffwechselt wird. EE ist bei oraler Ap-
plikation (Mensch) viel besser bioverfügbar als die o. g.
natürlichen Estrogene, allerdings variiert die orale Bio-
20 verfügbareit individuell außerordentlich stark. Ver-
schiedene Autoren haben auf diesen Umstand und das z. T.
regellose Verhalten der Blutspiegelverläufe nach oraler
Applikation dieser Substanz hingewiesen (Goldzieher J W:
"Pharmacology of contraceptive steroids: A brief review"
25 Am. f. Obstet. Gynaecol. 160, 1260 - 1264 (1989); Gold-
zieher J W: "Selected aspects of the pharmacokinetics and
metabolism of ethinyl estrogens and their clinical impli-
cations" Am. J. Obstet. Gynaecol. 163, 318 - 322 (1990);
Hümpel M, Täuber U, Kuhn W, Pfeffer M, Brill K, Heithek-
30 ker R, Louton T, Steinberg B: "Comparison of Serum
Ethinyl Estradiol, Sex-Hormone-Binding Globulin, Corti-
coid-Binding Globulin and Cortisol Levels in Women Using
Two Low-Dose Combined Oral Contraceptives" Horm. Res. 33,
35 35 - 39 (1990); Kuhn W, Louton T, Back D J, Michaelis K:
"Radioimmunological Analysis of Ethinylestradiol in Human

Serum" Arzneim.-Forsch./Drug Res. 43 (1), Nr. 1, 16 - 21 (1993)).

Bei oraler Anwendung gelangen Wirkstoffe nach Resorption aus dem Darmlumen über die Leber in den Organismus. Für östrogene Wirkstoffe ist diese Tatsache von besonderer Bedeutung, da die Leber ein Erfolgsorgan für Estrogene ist und deren orale Gabe und die damit verbundene Leberpassage zu starken Estrogeneffekten in der Leber führt.

Zu den Sekretionsaktivitäten der menschlichen Leber die durch Estrogene reguliert werden, gehören u. a. die Synthesen der Transportproteine CBG, SHBG, TBG, das Angiotensinogen, verschiedene Faktoren, die in der Physiologie der Blutgerinnung eine wichtige Rolle spielen und die Lipoproteine.

Werden dem weiblichen Organismus natürliche Estrogene unter Umgehung der Leberpassage zugeführt, z. B. durch transdermale Applikation, so bleiben die genannten Leberfunktionen praktisch unverändert. Therapeutisch äquivalente Dosen natürlicher Estrogene führen bei oraler Applikation zu deutlichen Reaktionen hepatischer Parameter: Anstieg von SHBG, CBG, Angiotensinogen, HDL (high density lipoproteins). Deutlich stärker ausgeprägt als bei natürlichen Estrogenen sind entsprechende hepatische Estrogeneffekte bei equinen Estrogenmischungen, sog. konjugierte Estrogene (Campbell S, Whitehead M I: "Potency and hepato-cellular effects of estrogens after oral, percutaneous, and subcutaneous administration" International Congress on the Menopause (3rd: Ostend, Belgium, 1981), Workshop 12, 103 - 125 in The controversial climateric / MTP Press Lancaster 1982, editors Van Keep P A, Utian W H, Vermeulen). Noch stärkere hepatische Estrogenität besitzen das Ethinyl-Estradiol und das DES. Bezogen auf antigonadotrope Eigenschaften ist das EE in der Leber ca.

4-18 mal stärker estrogen wirksam als oral verabreichte natürliche Estrogene (Campbell, S. et al. ibid.). Es liegt also eine sehr ungünstige Dissoziation von Eigenschaften vor, da die erwünschten systemischen Effekten (Effekte in Genitaltrakt, Knochen, zentralem Nervensystem) gegenüber den unerwünschten hepatischen zurücktreten.

In der HRT und für die Kontrazeption werden Estrogene ganz überwiegend in Kombination mit einem Gestagen eingesetzt, z. B. Levonorgestrel, Desogestrel, Norethisteron, Medroxyprogesteronazetat, Megestrol, Cyproteronazetat., Chlormadinonazetat, Dienogest, Drospirenone. Im Falle einer kontrazeptiven Strategie wird durch die Kombination von Estrogen und Gestagen ein Synergismus bei der Unterdrückung der Ovulation erreicht. Ein zweiter wichtiger Aspekt der Kombination von Estrogen und Gestagen ist die Umwandlung der Uterusschleimhaut in Analogie zu den Vorgängen, die physiologischerweise in der Lutealphase des normalen Zyklus ablaufen.

Die Interaktion beider Hormontypen verhindert ein Überschießen von Estrogeneffekten in diesem Gewebe, die erwiesenermaßen die Entstehung von Endometriumskarzinomen begünstigen. Zudem wird das Endometrium in einen Zustand versetzt, der nach dem Absetzen der Behandlung zu einer „menstruellen“ Blutung führt.

In der HRT ist der entscheidende Aspekt der Kombination mit einem Gestagen die Hemmung der Proliferationswirkung im Endometrium. Die sonstigen Interaktionen dieser Kombination sind für die Erreichung der therapeutischen Ziele ohne Belang oder sogar problematisch. Es ist in der medizinischen Wissenschaft nicht umstritten, daß bei disponierten Frauen durch die Kombination mit einem Gestagen der positive Effekt einer Estrogengehandlung stark beein-

8 28 07 99

trächtigt werden kann (Breckwoldt et al.: "Consensus der
Menopause Gesellschaft deutschsprachiger Länder" in Meno-
pause 6 / Aesopus Verlag GmbH Basel 173 - 177 (1993),
Editor Lauritzen C). Das Auftreten depressiver Verstimm-
5 mungen ist hierfür ein Beispiel. Mögliche negative Effek-
te der Kombination im Vergleich zu einer reinen Estro-
gentherapie sind Gegenstand anhaltender Kontroversen im
Hinblick auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
(Lobo R A, Whitehead M: "Too much of a good thing? Use of
10 progestogens in the menopause: an international consensus
statement" Fertility and Sterility 51, No. 2, Feb. 1989;
Kuhl H: "Hormonale Kontrazeption und Substitutionsthera-
pie: Die Bedeutung des Gestagens für kardiovaskuläre Er-
krankungen" Geburts. u. Frauenheilk. 52, 653 - 662
15 (1992)). Ein weiteres Problemfeld ist der Effekt einer
Kombination von Estrogen und Gestagen auf die Promotion
latent vorhandener Mammakarzinome. In der Milchdrüse
spielt Progesteron eine Rolle beim Aufbau der Drüse in
der Gravidität. Entsprechend wird seine Rolle als Mitose-
20 auslösender Faktor in diesem Organ zum Teil ähnlich be-
trachtet wie die Rolle der Estrogene im Uterus (Zumoff B:
"Biological and endocrinological insights into the pos-
sible breast cancer risk from menopausal estrogen re-
placement therapy" Steroids 58, 196 - 204 (1993); Said T
25 K, Conneely O M, Medina D, O'Malley B W, Lydon J P:
"Progesterone, in Addition to Estrogen, Induces Cyclin D1
Expression in the Murine Mammary Epithelial Cell, in Vivo
Endocrinology 138, No. 9, p 3933 (1997); von Schoultz B,
Söderqvist G, Tani E, Skoog L: "Effects of female sex
30 steroids on breast tissue" European Journ. of Obstet. &
Gynaecol. and Reproductive Biol. 49, p 55 (1993)).

Um erwiesenen Nachteilen und genannten Unsicherheiten ei-
ner Gestagenanwendung in der HRT auszuweichen sind neue
35 Behandlungsstrategien erforderlich, die auf möglichst
niedrige oder lokale Gestagenbehandlung abzielen, wobei

an der prinzipiellen Notwendigkeit des Gestagenzusatzes
kein Zweifel bestehen kann.

Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Schwach-
stellen natürlicher und synthetischer Estrogene haben
auch eine große klinische Bedeutung. Im Falle der Estro-
gentherapie mit hoch dosierten Estrogenen sind thromboem-
bolische Erkrankungen mit tödlichem Ausgang eine bekannte
Komplikation. In abgeschwächter Form bestimmt dieses Ne-
benwirkungspotential von herkömmlichen Estrogenen die
Strategie der oralen hormonalen Kontrazeption. Im Hin-
blick auf erwünschte kontrazeptive Effekte, die Erhaltung
des monatlichen Menstruationsgeschehens ist die Beachtung
des Potentials von Nebenwirkungen eine Gratwanderung.

Die Therapie mit natürlichen Estrogenen erfordert mit
heutigen Technologien durchweg individuelle Dosisanpas-
sungen. ~~Entsprechende Behandlungen~~ sind mit großen Unsi-
cherheiten behaftet und beinhalten konkret die Gefahr von
Über- und Unterdosierung. Die orale Therapie ist auch bei
Anwendung natürlicher Estrogene (Estradiol, Estradiolva-
lerat, Estronsulfat, sogenannte konjugierte Estrogene)
nachweislich mit unerwünschten hepatischen Effekten bela-
stet. Es ist zudem davon auszugehen, daß sich die unphy-
siologischen starken Schwankungen der Blutspiegel der
applizierten Estrogene und ihrer aktiven Metabolite nega-
tiv für das Erreichen der therapeutischen Ziele auswir-
ken. Konkret heißt das, daß die konventionelle orale HRT
hinter ihren theoretischen Möglichkeiten zurückbleibt.

Die transdermale HRT oder andere parenterale Techniken
(Implantate, Injektionen) der Hormonapplikation vermeiden
einige der für die orale HRT diskutierten Nachteile. Sie
haben aber den Nachteil, daß sie nur mit Hilfe eines Arz-
tes anwendbar sind (Injektionen, Implantate) oder in ih-
rer Anwendung eine erhöhte Belastung darstellen, die zum

Verlassen der Therapie führen, so daß der Nutzen der HRT für Gesundheit und Lebensqualität verloren geht.

5 Aus der WO-A 9501161 ist eine Packung zur Verwendung bei der Hormonsubstitutionstherapie bekannt, bei der Estrogene, insbesondere Estradiol in Form eines subdermalen Implantats verabreicht wird, zusammen mit einem Progestin, welches mittels eines intrauterinen Freisetzungssystems verabreicht wird. Eine derartige Packung hat den Nach-
10 teil, daß jedenfalls das Implantat durch einen Arzt eingesetzt werden muß.

15 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Nachteile bei der bekannten Hormonsubstitutionstherapie (HRT) zu überwinden.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch die Verwendung von biogenen Estrogensulfamaten zur oralen, diskontinuierlichen Applikation zur Hormonsubstitutionstherapie gelöst.
20

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß auch durch die Verwendung von biogenen Estrogensulfamaten zur Herstellung von Arzneimitteln zur oralen, diskontinuierlichen Applikation zur Homonsubstitutionstherapie gelöst.
25

Es ist erfindungsgemäß bevorzugt, daß das biogene Estrogensulfamat Estronsulfamat, Estradiolsulfamat, Estriolsulfamat oder ein N-Acylsulfamat von Estron, Estradiol oder Estriol mit bis zu 7 C-Atomen in der Acylkette oder
30 eine Kombination aus zwei oder mehreren der genannten Wirkstoffe ist. Besonders bevorzugt sind N-Acetyl- und N-Propionylderivate der Sulfamate.

35 Erfindungsgemäß bevorzugt ist es, daß die einzelnen Applikationen einen Abstand von 2 bis 40 Tagen aufweisen.

Vorteilhafterweise wird bei der erfindungsgemäßen Verwendung der Estrogensulfamate bzw. deren N-Acylderivate zusätzlich mindestens ein Gestagen appliziert.

5 Erfindungsgemäß bevorzugt sind hierbei als Gestagene Levonorgestrel, Desogestrel, Norethisteron, Medroxyprogesteronazetat, Megestrol, Cyproteronazetat, Chlormadinonazetat, Dienogest, Drospirenon oder eine Kombination aus zwei oder mehreren der genannten Wirkstoffe.

10

Dabei ist es erfindungsgemäß besonders bevorzugt, daß man das Gestagen kontinuierlich in Form eines Implantats oder in Form eines intrauterinen Freisetzungssystems (IUD) oder in Kombination der genannten Applikationsarten appliziert.

15

Bei ovariectomierten Ratten wurde nach Behandlung mit Estradiolsulfamat eine starke orale östrogene Wirkung beobachtet. Im Vergleich Estradiol in äquimolaren Dosis wurden nach Estradiolsulfamat (J995) höhere und länger anhaltende Blutspiegel von Estradiol und Estron festgestellt. Diese Freisetzungsvorgänge waren nach 24 Stunden beendet. Auch sehr hohe Dosierungen von J995 führten nicht zu einer Verlängerung von Estrogenwirkungen.

25

Überraschend wurde nun gefunden, daß die Freisetzung der genannten Hormone beim Menschen aus dem Sulfamatprodrug viel langsamer verläuft als bei der Ratte.

30 Überraschend konnte die Dauer von Estrogenfreisetzung und Hormonwirkung durch die Höhe der Dosis beeinflußt werden, ohne daß exzessive Wirkstoffspiegel oder Effekte auftraten.

35 Auch 4 Wochen nach einmaliger Applikation wurden pharmakodynamisch relevante Blutspiegel gemessen.

Bei täglicher Behandlung mit niedrigen Dosierungen
(100 µg J995/Tag) konnten völlig gleichmäßige Wirk-
stoffspiegel (Estradiol, Estron) aufgebaut und deren bio-
logische Relevanz nachgewiesen werden.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß bei vergleichba-
ren Estron- und Estradiolspiegeln im Blut von Frauen nach
oraler Behandlung mit Estradiolvalerat beziehungsweise
Estradiolsulfamat letzteres circa Faktor 10 niedrigere
Spiegel von Estronsulfat induziert. Da dieser Estrogenme-
tabolit im Verdacht steht das Wachstum latent vorhandener
Mammakarzinome zu promovieren, ist die Beobachtung nied-
riger Spiegel von Estronsulfat ein überraschender Vorteil
gegenüber der konventionellen oralen HRT. Hinsichtlich
Estronsulfaterhöhung verhalten sich Estradiolsulfamat und
transdermale Therapie vergleichbar. Dies ist als erhebli-
che Verbesserung oraler Therapiemöglichkeiten anzusehen.

Die vorliegende Erfindung weist gegenüber dem Stand der
Technik eine Reihe von Vorteilen auf. Die vorliegende Er-
findung verbessert konventionelle Strategien der HRT un-
ter allen diskutierten Problembereichen konventioneller
HRT.

Die Compliance wird erhöht. Es wird erfindungsgemäß eine
HRT nachgewiesen, welche die Anwendungsfreundlichkeit der
oralen HRT erhält oder sogar verbessert durch die Option
einer diskontinuierlichen Therapie, zum Beispiel durch
wöchentliche oder monatliche Einnahmeintervalle als Al-
ternative zu täglicher Behandlung.

Auch wird durch die erfindungsgemäße Verwendung die Phar-
makodynamik erheblich verbessert. Die Freisetzung von
Estradiol oder Estron aus Sulfamatprodrug bewirkt, daß
hepatische Estrogenwirkung bei therapeutischen Dosen

nicht zu erwarten ist. Dies ist ein wesentlicher Fortschritt im Vergleich zur konventionellen oralen HRT.

5 Ferner bleiben die Spiegel an Estronsulfat weit unter denen einer konventionellen oralen HRT. Estronsulfat wird von (latenten) Mammakarzinom durch deren hohe Sulfataseaktivität gespalten. Es besteht die Gefahr einer Promotionswirkung durch konventionelle orale HRT. Diese wird durch die vorliegende Erfindung reduziert.

10

Auch in Bezug auf die Pharmakokinetik weist die erfindungsgemäße Verwendung erhebliche Vorteile auf. Durch erfindungsgemäße langsame Freisetzung aus dem Sulfamatprodrug beim Menschen können sehr gleichmäßige, exakt definierte Spiegel natürlicher Estrogene im Blut aufgebaut werden.

15

Langsame Freisetzung natürlicher Estrogenen, in Verbindung mit einer erfindungsgemäß hohen oralen Bioverfügbarkeit des Steroidanteils des applizierten Estradiolsulfamates, erlaubt die Anwendung in größeren Intervallen.

20

Durch die Höhe der Dosis kann erfindungsgemäß die Dauer der Hormonwirkung gesteuert werden. Sehr niedrige Dosierungen (20-300 µg) sind optimal für 1-3-tägige Behandlungsintervalle, mittlere Dosierungen (0,5-5,0 mg/Tag) eignen sich erfindungsgemäß für 5-10-tägige Behandlungsintervalle, höhere Dosierungen (2,0-20 mg/Tag) sind erfindungsgemäß für Behandlungsintervalle von 20-40 Tagen geeignet

25

30

Auch wird die Compliance bei einer zusätzlichen Gestagenbehandlung erheblich verbessert. Die erfindungsgemäße HRT wird in ihrer Akzeptanz verbessert durch Gestagenbehandlung mittels IUS oder Implantat, die gestagene Wirkstoffe nach einmaliger Einbringung durch den Arzt kontinuierlich

35

über längere Zeit freisetzen. So bleibt erfindungsgemäß
der Vorteil der Bequemlichkeit einer diskontinuierlichen
Estrogenbehandlung erhalten. In Kombination mit konven-
tioneller Estrogentherapie läßt sich ein entsprechender
5 Vorteil nicht realisieren

Auch wird durch die erfindungsgemäße Gestagenbehandlung
die Pharmakodynamik verbessert. Durch niedrige systemi-
sche Substanzfreisetzung (Implantat) oder die Beschrän-
10 kung der Wirkstofffreisetzung auf den Uterus wird die gün-
stige Estrogenwirkung für die HRT nicht beeinträchtigt,
Probleme, die sich aus systemischen Gestageneffekten er-
geben könnten werden auf ein Minimum reduziert

15 Die Sulfamate der biogenen Estrogene und deren N-Acyl-
Derivate sind an sich bekannt. Die Herstellung dieser
Verbindungen erfolgt in an sich bekannter Weise auf syn-
thetischem Wege aus den biogenen Estrogenen. Dabei werden
gegebenenfalls ein Teil der freien OH-Gruppen oder andere
20 reaktive Gruppen mit geeigneten Schutzgruppen versehen,
welche nach erfolgter Synthese wider abgespalten werden.
Zur Darstellung der N-Acylderivate der Sulfamate werden
die entsprechend N-acylierten Amidoschwefelsäurederivate
zur Synthese eingesetzt.

25 Die Herstellung der für die erfindungsgemäße Verwendung
erforderlichen pharmazeutischen Zusammensetzungen ist dem
Fachmann an sich bekannt. Sie entspricht denen, wie sie
beispielsweise für die Herstellung von Oralia für die
30 hormonale Kontrazeption bekannt sind.

Die Arzneimittel der Erfindung werden mit den üblichen
festen oder flüssigen Trägerstoffen oder Verdünnungsmit-
teln und den üblicherweise verwendeten pharmazeutisch-
35 technischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Ap-
plikationsart mit einer geeigneten Dosierung in bekannter

Weise hergestellt. Die bevorzugten Zubereitungen bestehen in einer Darreichungsform, die zur oralen Applikation geeignet ist. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pul-
5 ver, Lösungen oder Suspensionen oder Depotformen.

Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des Wirkstoffs mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln wie Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Sprengmitteln wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln wie Stärke oder Gelantine, Gleitmitteln wie Magnesiumstearat oder Talk und/oder Mitteln zur Erzielung eines Depoteffektes wie Carboxylpolymethylen, Carboxylmethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat, erhalten werden.
10 Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.
15

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder Schellack, Gummiarabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Dabei kann auch die Drageehülle aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.
20
25

Die Herstellung von Implantaten oder intrauterinen Freisetzungssystemen (IUD) für die Applikation des Gestagens sind dem Fachmann gleichfalls bekannt.
30

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung:

In den folgenden Beispielen wurde die Bestimmung der Plasmaspiegel der Estrogene mit an sich bekannten und anerkannten, validierten Methoden durchgeführt.
35

Beispiel 1

Vergleich Estradiolvalerat und Estradiolsulfamat bezüglich induzierter Estronsulfatspiegel bei postmenopausalen Frauen (Fig. 1)

Nach einmaliger oraler Applikation von 2 mg Estradiolvalerat (EV) beziehungsweise 2 mg Estradiolsulfamat steigen die Estronsulfatspiegel im Plasma an. Dieser Anstieg fällt bei EV viel stärker aus, ist aber auch rascher beendet, so daß 48 Stunden nach Applikation die Estronsulfatspiegel nach Estradiolsulfamat höher liegen als nach EV.

Beispiel 2

Vergleich Estradiolvalerat und Estradiolsulfamat bezüglich induzierter Estronspiegel bei postmenopausalen Frauen (Fig. 2)

Nach einmaliger oraler Applikation von 2 mg Estradiolvalerat (EV) beziehungsweise 2 mg Estradiolsulfamat steigen die Estronspiegel im Plasma an. Dieser Anstieg fällt bei EV initial stärker aus, ist aber auch rascher beendet. Bereits 24 Stunden nach Applikation liegen die Estronspiegel nach Estradiolsulfamat höher liegen als nach EV. Diese Erhöhung hält lange an.

Beispiel 3

Vergleich Estradiolvalerat und Estradiolsulfamat bezüglich induzierter Estradiolspiegel bei postmenopausalen Frauen (Fig. 3)

Nach einmaliger oraler Applikation von 2 mg Estradiolvalerat (EV) beziehungsweise 2 mg Estradiolsulfamat steigen die Estradiolspiegel im Plasma an. Dieser Anstieg fällt bei EV schwächer aus, ist auch viel rascher beendet. Auch

eine Woche nach der Behandlung bestehen Estradiolblutspiegel, die deutlich über den Ausgangswerten liegen.

5 Beispiel 4

Mechanismus der Generierung von Estron und Estradiol nach oraler Anwendung von Estradiolvalerat und Estradiolsulfamat (Fig. 4)

- 10 Durch EV wird im Blut ein „pool“ von Estronsulfat erzeugt. Aus diesem wird durch Hydrolyse Estron freigesetzt, das wiederum zu einem kleinen Anteil zu Estradiol verstoffwechselt wird. Die im Vergleich zu EV sehr niedrigen Spiegel von Estronsulfat nach Estradiolsulfamat, aber die insgesamt höhere Freisetzung (Fläche unter der
- 15 Kurve) von Estron nach Estradiolsulfamat belegt die direkte Umwandlung des Sulfamates zu therapeutisch relevanten Estrogenen Estron und Estradiol. Estronsulfat ist in diesem Fall nur Hauptmetabolit der aus dem Sulfamat entstandenen Estrogene.
- 20

Beispiel 5

- Dauer der Estrogenfreisetzung aus Estradiolsulfamat reflektiert durch erhöhte Estronsulfatspiegel bei postmenopausalen Frauen (Fig. 5)
- 25

- Die mittleren Estronsulfatspiegel von drei postmenopausalen Frauen weisen nach einmaliger Applikation von 2 mg über 600 Stunden eine deutliche Erhöhung gegenüber den
- 30 Ausgangswerten auf.

B 28.07.99

Beispiel 6

Estrogenfreisetzung aus Estradiolsulfamat reflektiert durch erhöhte Estronsulfatspiegel bei täglichen sehr niedrigen Dosierungen bei postmenopausalen Frauen

5 (Fig. 6)

10 Die Figur 6 zeigt die Estronsulfatspiegel unter täglicher Applikation von 0,1 mg Estradiolsulfamat. In den ersten 24 Stunden nach Beginn der Behandlung werden keine deutlichen Erhöhungen gemessen. Bei Behandlungsende bestehen dann deutliche Erhöhungen. Die letzte von 14 Applikationen führte zu einem erkennbaren Anstieg des Estronsulfates im Plasma. dieser war auch nach sechs Tagen noch nicht verschwunden. Parallel wurden auch relevant erhöhte Estronspiegel im Plasma gemessen. Bei Behandlungsende bestand eine deutlicher Wachstumseffekt am Endometrium in Relation zum Ausgangswert.

15

0 28 07 99

Patentansprüche



- 5 1. Verwendung von biogenen Estrogensulfamaten zur oralen, diskontinuierlichen Applikation zur Hormonsubstitutionstherapie.
- 10 2. Verwendung von biogenen Estrogensulfamaten zur Herstellung von Arzneimitteln zur oralen, diskontinuierlichen Applikation zur Homonsubstitutionstherapie.
- 15 3. Verwendung von biogenen Estrogensulfamaten nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das biogene Estrogensulfamat Estronsulfamat, Estradiolsulfamat, ~~Estriolsulfamat~~ oder ein N-Acylsulfamat von ~~Estron, Estradiol oder Estriol~~ mit bis zu 7 C-Atomen in der Acylkette oder eine Kombination aus zwei oder mehreren der genannten Wirkstoffe ist.
- 20 4. Verwendung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die einzelnen Applikationen einen Abstand von 2 bis 40 Tagen aufweisen.
- 25 5. Verwendung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man zusätzlich mindestens ein Gestagen appliziert.
- 30 6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Gestagen Levonorgestrel, Desogestrel, Norethisteron, Medroxyprogesteronazetat, Megestrol, Cy-
- 35

proteronazetat, Chlormadinonazetat, Dienogest,
Drospirenon oder eine Kombination aus zwei oder meh-
reren der genannten Wirkstoffe ist.

5

7. Verwendung nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekenn-
zeichnet, daß man das Gestagen kontinuierlich in Form
eines Implantats oder in Form eines intrauterinen
Freisetzungssystems (IUD) oder in Kombination der ge-
nannten Applikationsarten appliziert.

10

03.07.98

Belegexemplar
Darf nicht geändert werden

• J995(1x)
▲ E2V(14x)

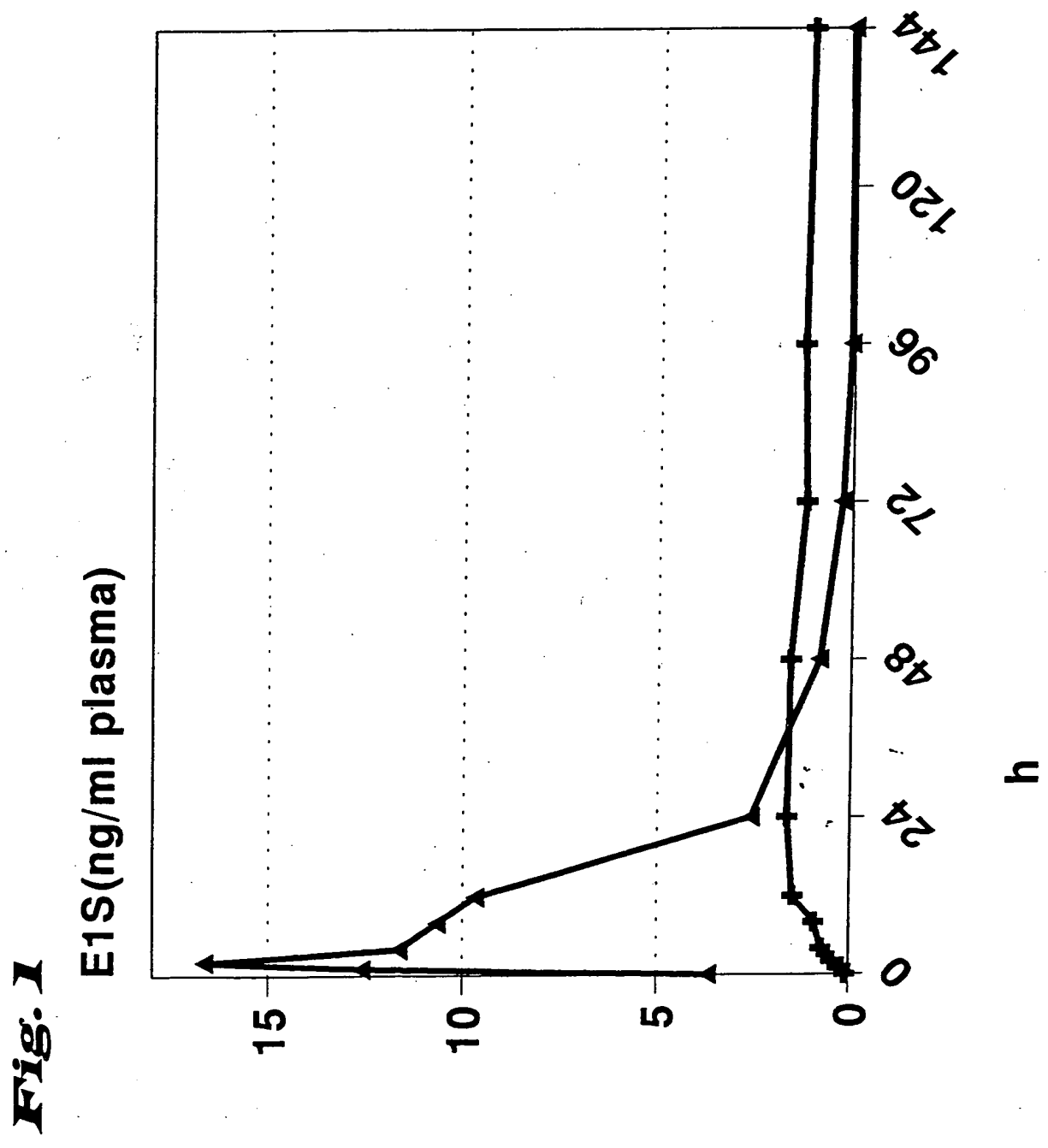
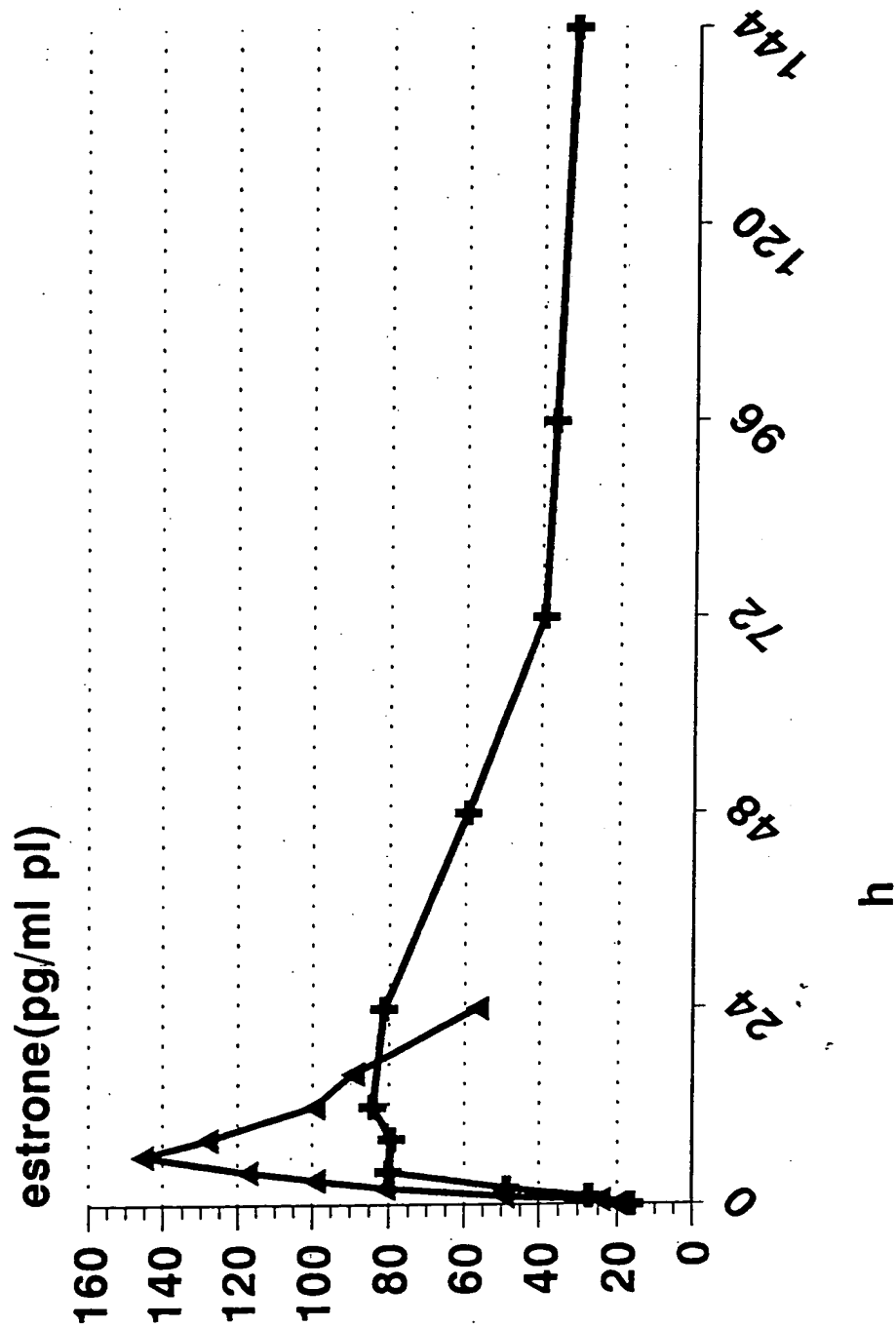


Fig. 2

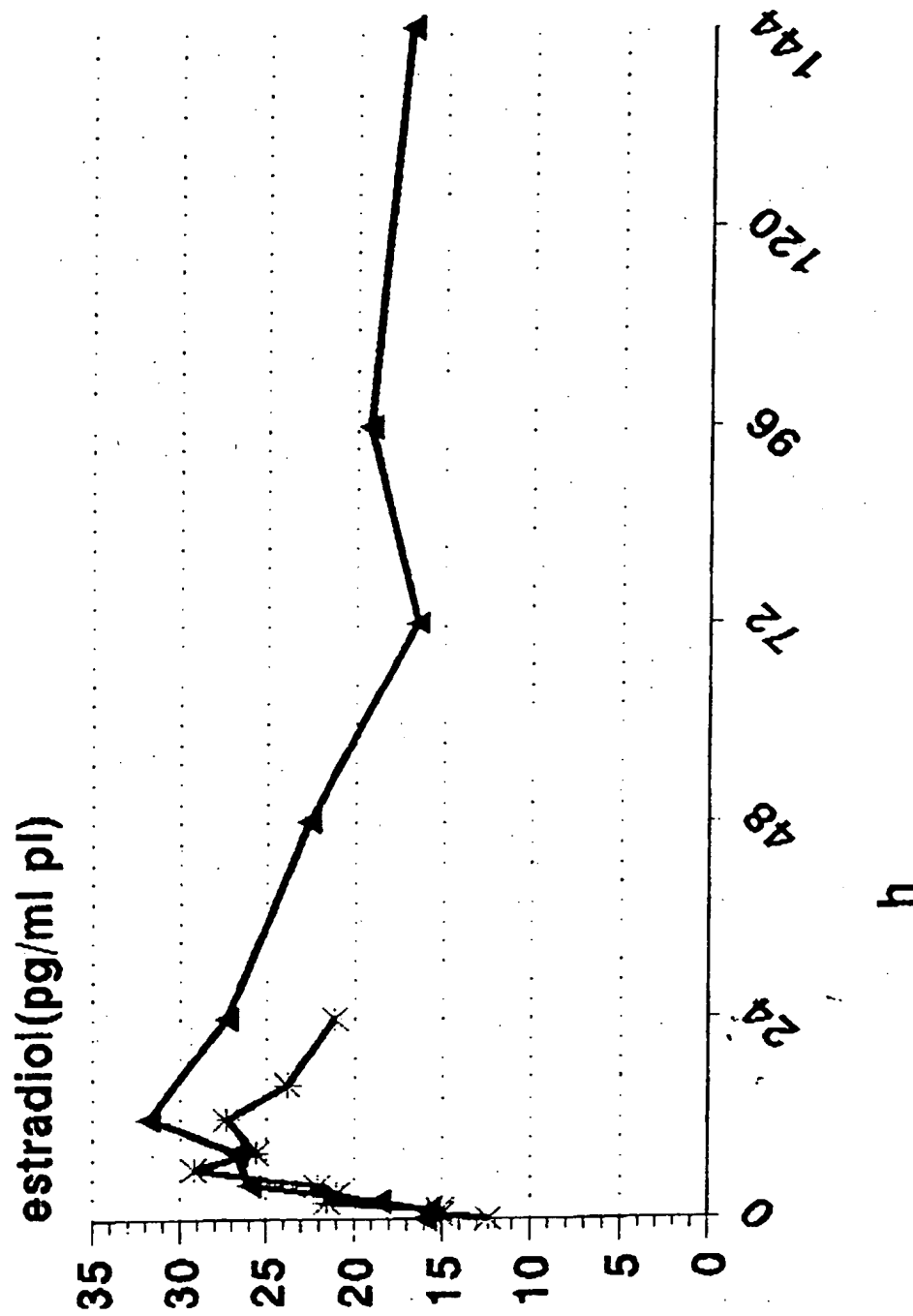


▲ E2V
+ J995

Seitenskompliar
Darf nicht geändert werden

08.07.98

Fig. 3

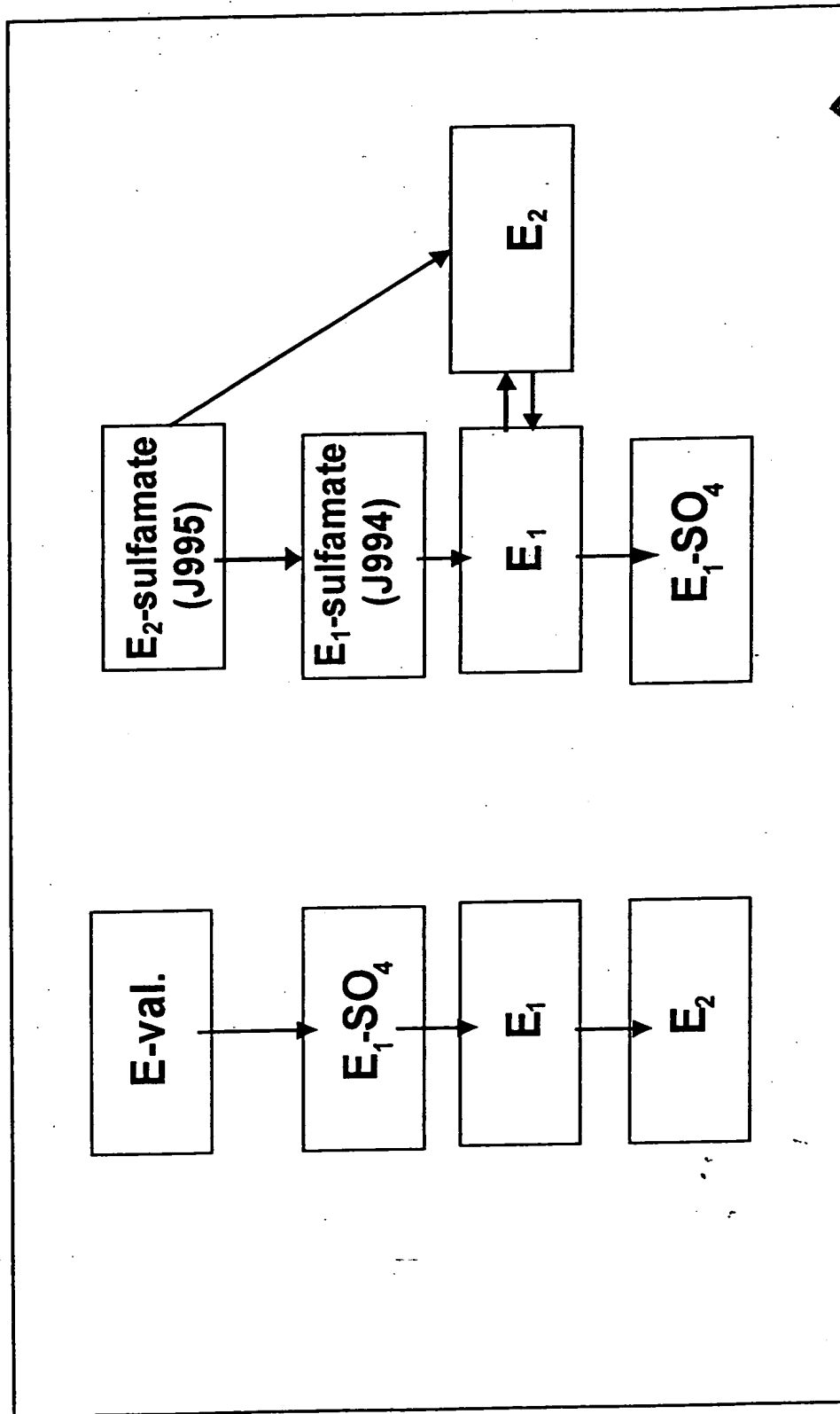


* E2V
▲ J995

Belegexemplar
Darf nicht geändert werden

03.07.98

Fig. 4



Selegex-pler
Part nicht geprüfter Waren

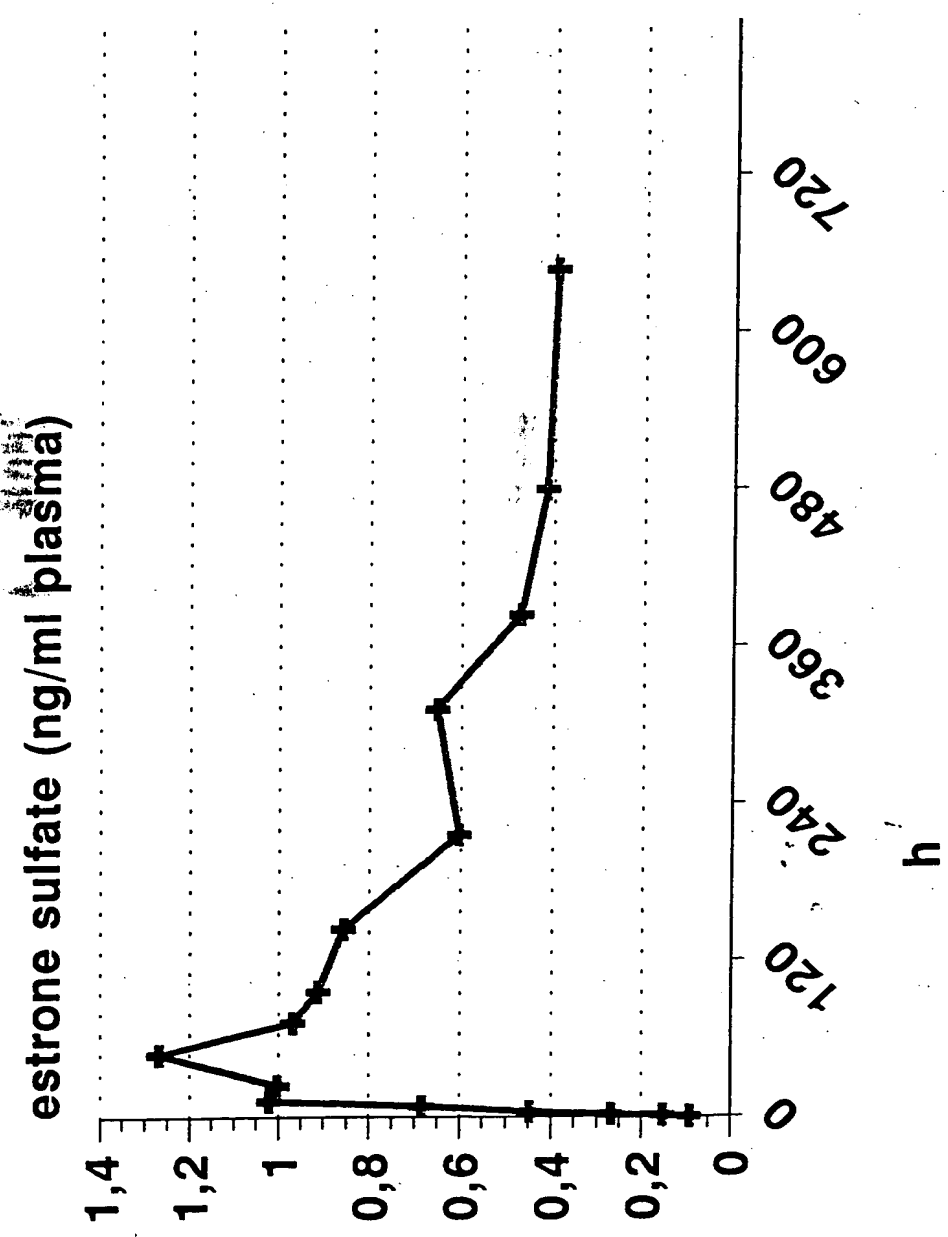
B 280788

03.07.98

Belegexemplar
Darf nicht geändert werden

+ 2,0mg J995

Fig. 5



28.07.93

Belegexemplar
Darf nicht geändert werden

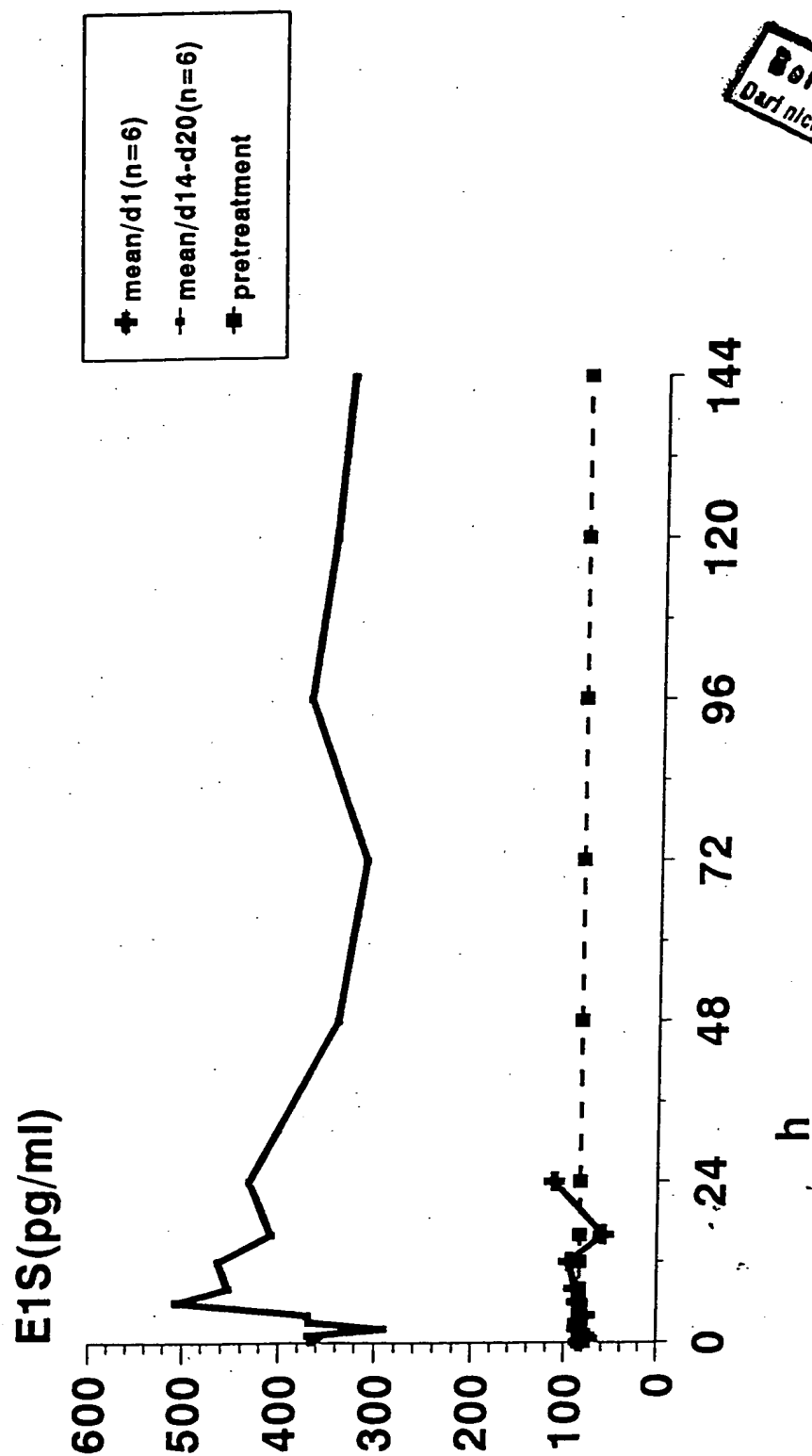


Fig. 6

foldes



THIS PAGE BLANK (USPTO)